# Über Organveränderungen in ätiologischem Zusammenhange mit perniziöser Anämie.

## Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

**Siegfried Conrad** aus Gumbinnen

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

5. 2. 1920

**Tag der Promotion:** ~~20. März 1919~~

**Gumbinnen 1919**
„Gumbinner Allgemeine Zeitung"
(Inh.: W. Stadtlich.)

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Berlin.

Referenten: Privatdozent Dr. Walterhöfer
Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Goldscheider

Dem Andenken meines Vaters

Im Jahre 1868 entwarf Biermer das nach ihm benannte klinische Bild der perniziösen Anämie. Die Ursache der Krankheit vermochte er nicht zu erklären, sie blieb verborgen, und man bezeichnete das Zustandekommen als kryptogenetisch.

Gab Biermer im wesentlichen klinische Symptome bei der Zeichnung der perniziösen Anämie an, so zog das weitere Studium hauptsächlich den Blutbefund in den Kreis der Forschung. Eichhorst wies auf die Häufigkeit der Mikrozyten. Quincke auf die Poikilozyten hin, Hayem und Laache betonten den hohen Hämoglobingehalt der roten Zellen, die Erhöhung des Färbeindex. Mit voller Prägnanz zeichnete erst Ehrlich das durchaus eigenartige Blutbild des Leidens, die Anwesenheit vieler Megalozyten und auch Megaloblasten, die beim Erwachsenen normalerweise nicht vorkommen und als hervorstechendstes Zeichen für den Rückschlag der Blutbildung in embryonale Bahnen anzusehen sind. Nägeli stellte dann auch die Erhöhung des Färbeindex und das Vorkommen hämoglobinreicher Megalozyten als Parallelen zu embryonalen Verhältnissen hin, und alle drei Erscheinungen charakterisieren zusammen den embryonalen Typus der Erythropoiese.

Zur Fassung des Begriffes pernisiöser Anämie ist aber auch ein Eingehen auf die ätiologischen Momente nötig. Die auf Biermers Beobachtungen fußenden Forscher stellten allmählich eine Anzahl von Ursachen fest, die zum unverkennbaren Bilde der perniziösen Anämie führten, und man war eine Zeitlang geneigt, diese Erkrankungen dann nicht unter die Rubrik perniziöse Anämie einzureihen, sondern die Anämie als ein Symptom des Grundleidens aufzufassen. Die eigentliche perniziöse Anämie, die primäre, idiopathische Anämie sollte kryptogenetischen Ursprungs bleiben.

Zunächst erkannten Runeberg und unabhängig von ihm Albrecht die volle klinische Identität der schweren Bothriocephalus-Anämie mit der Biermerschen Krankheit. Ebenso sicher kann durch die Gravidität und in sehr seltenen Fällen durch Lues der gleiche Symptomenkomplex ausgelöst werden. Über andere Ursachen hat man viel geschrieben und gesprochen, so bei Fällen, die wegen starker Magen- und Darmerscheinungen auf gastrointestinale Intoxikation zurückzuführen schienen. Von großer Bedeutung ist hier die Arbeit von Seyderhelm, dem es gelang, im Tierversuch perniziöse Anämie zu erzielen. Betreffs der Art seines Vorgehens verweise ich auf seine Veröffentlichung im Deutschen Archiv für klinische Medizin, Band 126, Heft 1 und 2. Es gelang ihm, aus Magen-Darmparasiten des Menschen und der Pferde, die unter Umständen zu schwerer hämolytischer Anämie führen, toxisch wirkende Substanzen zu gewinnen, die in vitro keine Hämolyse bewirkten, im Tierversuch (Kaninchen) sich jedoch als Blutgifte erwiesen und zu schweren hämolytischen Anämien führten. In gleicher Weise wurde aus den Fäces des Menschen eine analog toxisch wirkende Fraktion erhalten, die ebenfalls, ohne in vitro Hämolyse zu

bewirken, im Tierversuch zu schwerer hämolytischer Anämie führte. Diese „Blutgifte“ stammen aus den Darmbakterien. Aus Bakterienkulturen von im Darm schmarotzenden Bakterien konnten ebenfalls diese Blutgifte dargestellt werden, wogegen sie bei reinen Saprophyten fehlten. Kriterien dieser experimentellen hämolytischen Anämie sind: erhöhter resp. gleichbleibender Färbeindex, Polychromasie und Anisozytose der Erythrozyten, Auftreten von Makrozyten, Leukozytose, die u. U. in Leukopenie übergeht, Ausschwemmung von kernhaltigen roten Blutkörperchen, u. U. Megaloblasten, starke Hämosiderose, sowie myeloide Umwandlungen in Leber und Milz. Ebenso wie ein quantitativer Unterschied in der Wirkung derjenigen Parasitenexemplare, die von Gesunden stammen, gegenüber denen von perniziös anämischen Patienten nicht bestand, erwies sich der Blutgiftgehalt der Fäzes vom gesunden Menschen und den an Biermerscher Anämie Erkrankten im wesentlichen gleich. — Warum nur ein geringer Teil der die obigen Gifte im Darm beherbergenden Menschen an Anämie erkrankt, bedarf weiterer Aufklärung. Die Tatsache erscheint von Bedeutung, daß die genannten Blutgifte im Experiment nicht bei peroraler, sondern nur bei parenteraler Verabreichung toxisch und anämisierend wirken.

So bedeutsam Seyderhelm's Erfolge erscheinen, zur Wurzel des Problems von der Biermerschen Anämie dringt er nicht hin. Er erzielte lediglich durch seine Versuche einen Zustand des Blutes, der dem bei Biermerscher Anämie in wentlichen Punkten gleicht, so im Auftreten der Hämolyse und Megalozytose. Aber schon Grawitz betont in seiner „Klinischen Pathologie des Blutes“ daß wir die Blutveränderung im Bilde der Biermerschen Anämie gar nicht als das Wesentliche aufzufassen hätten, und daß gerade das Bestreben, die Verän-

derungen im Blute in den Vordergrund zu stellen und klinisch zu beeinflussen, zu der prognostisch äußerst ungünstigen Beurteilung der Krankheit geführt habe. Eine pathognomonische Blutbeschaffenheit bei perniziöser Anämie gäbe es nicht. Die Pathogenese griffe tiefer zurück bis in die Werkstätten der Blutbereitung.

Im Deutschen Archiv für klinische Medizin, Band 124, Heft 3—4, berichtet Nägeli über seine jüngsten Beobachtungen und kommt an Hand einer Reihe von Fällen zu dem Schluß, das Wesen perniziöser Anämie bestehe in der Knochenmarksalteration. Diese sei spezifisch, alle anderen Erscheinungen, die Hämolyse ganz besonders miteingerechnet, seien nicht spezifische Veränderungen, gehörten aber als charakteristische Erscheinungen zum Bilde der perniziösen Anämie. Die Pathogenese der perniziösen Anämie könne nicht in der Hämolyse gesucht werden, sondern liege in der spezifischen Knochenmarksveränderung.

Diese Auffassung vereinfacht das Bild der perniziösen Anämie, wie das der Anämien überhaupt um ein wesentliches. Sie scheidet zunächst streng die essentiellen, idiopathischen Anämien von den accidentellen, symptomatischen. Und aus der ersten Gruppe hebt sich der Begriff der Biermerschen Anämie, so wie wir ihn heute aufzufassen haben, immer klarer hervor:

Die Ursachen, von denen wir bisher wissen, daß sie zu perniziöser Anämie führen, sind stets toxischer Natur. Als erste erkannten Runeberg und Albrecht den Bothriocephalus latus. Als zweite gelang es, die Gravidität abzuspalten, deren zuweilen hoher toxischer Einfluß auf die Ökonomie des Körpers bereits aus der Geschichte der Eklampsie erhellt. Daß ferner Lues als Ursache ernsthaft in Frage kommt, ist nach dem Befunde einiger Forscher

(Nägeli u. A.) nicht mehr zweifelhaft. Die Arbeiten Seyderhelms lassen das Zustandekommen der perniziösen Anämie als Darmintoxikation gesichert erscheinen. Alle diese Schädigungen beeinflussen nicht sowohl das Blut als solches, sondern wenden sich an die Werkstätten der Hämatopoiese, an das Knochenmark. Dies wird geschwächt und funktionsuntüchtig. Und eine kryptogonetische Anämie im strengen Sinne wäre nur noch die, bei der es uns nicht gelingt, das toxische Agens ausfindig zu machen, wenn wir nicht die Möglichkeit bestehen lassen, daß nicht toxische Einflüsse, sondern eine erworbene oder ererbte Constitutionsanomalie die Ursache bilde, wodurch die Kryptogenese freilich auch noch nicht zur Phanerogenese würde. Und nachdem von dem Gesamtbild der perniziösen Anämie die einzelnen Teilbilder mit erkennbaren Ursachen (Bothriocephalus, Lues, Gravidität) abgespalten worden sind und nur mehr den Rang von Symptomen haben, bleiben für die Biermersche Anämie *κατ' ἐξοχήν* nur die Fälle übrig, für die wir die Verlegenheitserklärung der Kryptogenese gefunden haben, nur sie würden in letzter Hinsicht essentiell, im eigentlichen Sinne primär sein.

Der Überlegung widerstrebt eine solche Auffassung, und wir neigen uns mehr und mehr der Ansicht zu, daß die perniziöse Anämie in allen Fällen, aus welcher Ursache sie sich auch herleiten mag, nur einen Symptomenkomplex darstellt, deren ätiologisches Grundmoment eine Intoxikation bildet, deren Herkunft zu ergründen freilich nicht immer einwandfrei gelingt. Der Krankheitsverlauf erschwert den Nachweis der Ätiologie. Eine beginnende perniziöse Anämie ist wohl noch niemals diagnostiziert worden. Die Patienten kommen erst mit dem voll entwickelten Krankheitsbild zum Arzt. Die Annahme ist gerechtfertigt, daß der ätiologische Faktor

so weit zurückliegt, daß er nicht mehr erkannt werden kann. Deshalb ist es wichtig auf frühere Schädigungen zu achten, noch wichtiger aber auf Organveränderungen, die unter Umständen in Beziehung zur perniziösen Anämie gebracht werden müssen. Biermer wies zwar einst darauf hin, daß bei der essentiellen perniziösen Anämie Organveränderungen nicht statt hätten. Heute wissen wir längst, daß dem nicht so ist, daß z. B. die Veränderung des Knochenmarks ein steter Begleiter der perniziösen Anämie ist, mehr noch, sie ist nicht nur accidentell, sondern fundamental. — Ferner deutet das fast völlige Fehlen der freien HCl im Magen auf eine weitere schwere Organveränderung, die der Magenschleimhaut hin. In dieser schwinden die Drüsen. Sophie Herzberg spricht in Virchows Archiv, Band 204 S. 116, über diesen Gegenstand. Die bei perniziöser Anämie vorkommende Magenerkrankung sei dadurch gekennzeichnet, daß neben dem Schwunde der Drüsen Regenerationsbestrebungen einsetzten, die zu einem Umbau der Drüsen führten. Die Atrophie sei, soweit das aus dem untersuchten Material hergeleitet werden könne, zwar in ihrer Stärke wechselnd und proportinal der Krankheitsdauer, aber doch eine regelmäßig und frühzeitig einsetzende Erscheinung. Das Fehlen der klinisch nachweisbaren Achylie und der normale Sekretionsbefund des Magens schließe nicht aus, daß die ersten Anfänge der Erkrankung bereits beständen. Magenveränderungen und perniziöse Anämie würden wahrscheinlich durch die gleiche Ursache hervorgerufen.

Unwillkürlich denkt man bei den letzten Worten an die Versuche von Seyderhelm, und die Vermutung liegt nahe, daß die Erscheinungen der Schleimhautdegeneration des Magens in Beziehung stehen zu der von Seyderhelm suppo-

nierten Intoxikation vom Intestinaltraktus her. Ich fand in der Litteratur zwei Fälle, die an dieser Stelle vielleicht von Bedeutung erscheinen — mitgeteilt von O. Schweeger — auf die ich später zurückkomme.

Eine weitere schwere Organveränderung, die man nicht selten mit perniziöser Anämie vergesellschaftet findet, sind die malignen Geschwülste, und umstritten ist noch die Frage, ob Karzinome perniziöse Anämie hervorrufen können. In der großen Mehrzahl der schweren Karzinomanämien bestehen allerdings nur die gewöhnlichen Veränderungen der sogenannten sekundären Anämie. Es gibt aber sicher auch Karzinome mit dem Blutbild der echten perniziösen Anämie. A. Lazarus zitiert einen Fall von Magenkarzinom mit perniziöser Anämie aus der Litteratur und erwähnt zwei selbstbeobachtete. Er glaubt, daß in diesen Fällen wegen der Kleinheit des Karzinoms angenommen werden muß, daß sich das Karzinom auf dem Boden der perniziösen Anämie entwickelt hat, glaubt aber außerdem, dass es Fälle von Magenkarzinomen gibt, die zu schwerer Kachexie und Anämie führen, und wo sich dann auf dem Boden der schweren einfachen Anämie eine progressive perniziöse entwickelt. In Nothnagels Handbuch erwähnt er einen Fall, wo er intra vitam auf Grund des klinischen Bildes und des Blutbefundes eine progressive perniziöse Anämie diagnostiziert hatte und wo sich überraschenderweise bei der Obduktion ein ringförmiges fibröses Ca des Pylorus ohne jede Ulzeration fand, das im Leben keine Symptome gemacht hatte,

Auffallenderweise handelt es sich in den meisten der bisher mitgeteilten Fälle dieser Art um Karzinome von so geringer Grösse, dass die meisten Autoren einen ursächlichen Zusammenhang ablehnten und meinten, dass das Ca sich nur auf dem Boden

der perniziösen Anämie entwickelt habe, oder dass es sich um ein zufälliges Zusammentreffen handele. Lubarsch fand in zwei Fällen von perniziöser Anämie ein etwa fünfmarkstückgrosses, kaum ulzeriertes Magenkarzinom, in einem dritten Fall ein Magenkarzinom und eine Phthise, in einem vierten zwei ganz kleine Karzinome im Ileum. Er hält in den drei ersten Fällen den Zusammenhang zwischen Karzinom und perniziöser Anämie für sicher, während er im letzten ein zufälliges Nebeneinanderbestehen vermutet.

Ferner beobachtete C. S. Engel einen hierhergehörigen Fall. Bei der 29jährigen Patientin bestand intra vitam das Blutbild der perniziösen Anämie: Hmglbn. zwischen 20 und 25%, E zwischen 400000 und 1440000, L 3750. Bei der Sektion fand man ein ulzeriertes Ca an der grossen Kurvatur und Metastasen der Mesenterialdrüsen und der Leber. Im übrigen bestanden makroskopisch und mikroskopisch die bei perniziöser Anämie gewohnten Veränderungen. Engel neigt zur Auffassung, dass hier das Ca als Ursache der Biermer-Ehrlichschen Anämie angesehen werden muss.

E. Bloch erwähnt einen von ihm beobachteten Fall typischer Biermerscher Anämie, in dem durch die Obduktion ein kaum wallnussgrosser Skirrhus am Pylorus aufgedeckt wurde. In einem zweiten Falle von typischer Biermerscher Anämie mit Achylie wurde bei der Obduktion in der linken Niere ein etwa kirschkerngrosser Tumor gefunden, der sich bei der mikroskopischen Untersuchung als Ca erwies. Ausserdem bestand Anadenie der Magenschleimhaut und eine atrophierende Entzündung des Dünndarms.

Auffällig ist in allen hier zitierten Fällen die Kleinheit der Karzinome, die nur in dem einen Falle Lubarsch' Fünfmarkstückgrösse und in dem Falle

Engels, bei dem genaue Grössenangaben fehlen, auch eine mittlere Grösse erreicht zu haben scheinen.

Im allgemeinen pflegt bei so kleinen Karzinomen die Anämie keinen so erheblichen Grad zu erreichen, wie hier, und man ist geneigt, Bloch Recht zu geben, wenn er sagt: „Es steht für mich absolut fest, dass solch kleinste Tumoren in keinerlei genetischer Beziehung zur Biermerschen Anämie stehen. Sie stellen kaum etwas anderes dar, als zufällige Complikationen, welche sich bei anämischen Individuen entwickelt haben.“

Auffällig ist es indessen doch, dass im Laufe der Jahre diese Fälle recht zahlreich geworden sind. Meist waren es Magen- oder Darmkarzinome, einmal, bei Bloch, ein Nierenkarzinom. H. Hirschfeld berichtet von drei Fällen, in denen ein Ca mit grosser Wahrscheinlichkeit in ätiologischem Zusammenhange mit perniziöser Anämie stand, die gleichzeitig vorlag.

1. Fall.

F. H., 52 Jahre. Seit dem 28. Jahre hat die Patientin, die mehrere Kinder gehabt hat, keine Menstruation mehr. Seit $1^1/_2$ Jahr besteht Mattigkeit und Appetitlosigkeit, seit $^1/_2$ Jahr Schwindelanfälle.

Status: Schlechter Ernährungszustand, wachsartige Blässe der Haut und Schleimhaut. Keine Drüsenschwellungen, Herzgrenzen normal. Der erste Ton an der Spitze unrein. Puls klein, regelmässig. Über der linken Lunge Schall abgeschwächt. Milz fühlbar etwas derb. Urin frei von Eiweiss und Zucker.

16. III. 1910. Blutbefund:

E 895000 Hmglb 38

starke Poikilozytose, abnorm hämoglobinreiche Megalozyten und Megaloblasten.

10. V. 0,3 Salvarsan intravenös.

12. V. Hmglb. 28 E 1030000 L 4600,

typiseh perniziös anämisches Bild.

23. V. Hmglb. 26 E 750000 L 5000.

Da Patientin über Unterleibsbeschwerden klagt, gynäkologische Untersuchung. Auffällig harte Stellen an der Portio, sodass Probeexcision. Untersuchung (Prof. B e n d a): typisch karzinomatöser Befund.

5. VI. Hmglb. 25 E 750000 L 2900.

18. VI. Hmglb. 20 E 780000 übelriechender Fluor.

3. VII. Hmglb. 10 E 300000. Exitus im Koma.

Sektion (Prof. B e n d a): Hochgradige Anämie aller Organe, Myodegeneratio cordis, Aorta angusta, Lungenödem, kleine Narben beider Spitzen. Lymphangitis fibrosa pleurae. Pleuritis fibrinosa dxtr Anthrakose der Lymphdrüsen. Megaloblastische Umwandlung des Knochenmarkes. Hämochromatose der Nieren. Glatte Atrophie der Magenmukosa Hämochromatose der Leber, Atrophie des Pankreas, kleines ulzerierendes und stenosierendes Cervix-. Karzinom, Pyometra, Pyosalpinx.

2. Fall.

Frau A. H., 53 Jahre. Früher nie krank. Seit $^1/_2$ Jahr sehr mager und blass. Grosse Schwäche. Stiche in der linken Lendengegend.

Status: Sehr mager, leicht ikterisch und blass aussehende Frau. An der rechten Halsseite ein kinderfaustgrosser, harter verschieblicher, nicht schmerzender Tumor. Venenpuls am Hals, Radialpuls klein, 100. Am Herzen lautes systolisches Geräusch. Über den Halsvenen Nonnensausen. In der linken Lendengegend fühlt man etwa der Lage der Niere entsprechend eine kinderkopfgrosse, harte, nicht verschiebliche Geschwulst. Übrige Organe ohne Abweichung. Urin frei.

Blut: Hmglb 20 E 1000000 L 3000 Poikilozytose, zahlreiche Megalozyten, Normoblasten, Megaloblasten.

Diagnose: Perniziöse Anämie.

Sektionsbefund: Rundzellensarkom der linken elften Rippe, metastatische Sarkome der Leisten-, Becken-, Halsdrüsen. Schwere allgemeine Anämie. Fettige Metamorphose des Herzmuskels, Lungenödem, Milztumor, leichter Ikterus, rotes Knochenmark, Gastritis parenchymatosa katarrhalis, hämorrhagische Magenerosionen, parenchymatöse Nephritis, Hämosiderosis der Leber.

Der Sektionsbefund entsprach ausser den Tumorbildungen einer perniziösen Anämie vollkommen. Mikroskopische Untersuchung des Knochenmarks ergab ausgesprochene megaloblastische Degeneration. Die Tumoren am Hals und im Leib erwiesen sich als Rundzellensarkome. An der 9. Rippe links war eine flache graublaue Anschwellung sarkomatöser Natur. Sonstige untersuchte Knochen frei von Tumoren. Hmgbl. 20 und E 1000000 wäre zwar normaler Färbeindex, doch war das mikroskopische Blutbild absolut charakteristisch. Bei stark degenerativem Blutbild gibt die Zählung keine genauen Resultate mehr. Hier wurde ausserdem das alte Gowers'sche Hämoglobinometer gebraucht das ungenauer, als das von Sahli.

Das Sarkom hat das Blutbild der perniziösen Anämie hervorgerufen. Es mit den Tumorbildungen in zwei Rippen in Zusammenhang zu bringen, geht nicht an, beim völligen Freisein der anderen Knochen von Metastasen.

3. Fall.

W. K., Witwe, 69 Jahre. Anamnese: Pat. hat mehrere Kinder gehabt, früher immer gesund. Seit $^1/_2$ Jahr Magenbeschwerden, seit $^1/_4$ Jahr bettlägerig. Mehr nicht zu erfahren, da Pat. nahezu somnolent daliegt.

Befund: Mittelgrosse, auffallend blasse Frau. Ernährungszustand schlecht. Herz: erster Ton an der

Spitze nicht ganz rein. Im Abdomen in der rechten Oberbauchgegend etwa handbreit den Rippenbogen überragend, ein derber, ziemlich glatter, offenbar mit der Leber zusammenhängender, bis ins Epigastrium reichender Tumor.

Blut: Farbe sehr blass. Es werden nur Deckglaspräparate gemacht: Poikilozytose, Anisozytose, zahlreiche hämoglobinreiche Megalozyten, einige Normo- und Megaloblasten. Leukopenie und relative Lymphozytose.

Sektion: Charité, Pathologisches Institut. Ca der Gallenblase mit Steinen und Empyem der Blase. Metastasen im Lebergewebe und den retrogastrischen Drüsen. Durchbruch des Empyems ins Kolon transversum. Geringe Hypertrophie und Dilatation bei starker Verfettung der Herzmuskulatur. Endokarditis chronica mitralis recurrens. Skleroatheromatosis aortae. Bronchopneumonie im linken Unterlappen. Lungenödem, alveoläres Emphysem, pleuritische Verwachsungen, Anthrakose der Hilus- und Bronchiallymphdrüsen. Milzatrophie, braune Leber, allgemeine Anämie, rotes Knochenmark, Endometritis chronica.

Auch hier grosses Ca der Gallenblase mit vielen Metastasen, aber nicht im Skelettsystem, und dem typischen Blutbefund der perniziösen Anämie. Leider starb die Patientin so schnell, dass Zählung und Hämoglobinbestimmung nicht mehr gemacht werden konnten. Diagnose auch hier auf Grund der Deckglas-Trockenpräparate völlig einwandfrei und mit Sicherheit zu stellen, da die morphologischen Veränderungen des Blutes durchaus typisch. Eine so hochgradige Anisozytose mit zahlreichen hämoglobinreichen Megalozyten und Megaloblasten, Leukopenie und relativer Lymphozytose (43% Lymphozyten) kommt nur bei echter Biermerscher Anämie vor.

Auch das Knochenmark, reich an Megaloblasten, relativ arm an granulierten Elementen, bestätigte die Diagnose.

---

Wenn man auch in diesen Fällen über den ätiologischen Zusammenhang zwischen perniziöser Anämie und Karzinom zweifeln und streiten kann, so hiesse es doch den Tatsachen Gewalt antun, beim Vorhandensein eines bösartigen Tumor mit gleichzeitigem typischem Blutbilde der perniziösen Anämie einen ursächlichen Zusammenhang abzulehnen und an ein zufälliges Zusammentreffen zu denken. Auch erscheint die Tatsache von Bedeutung, dass der Tumor meist klein und nicht ulzeriert ist, und trotzdem das typische perniziös anämische Blutbild besteht, mit Leukopenie, erhöhtem Färbeindex und embryonalem Bluttypus, demgegenüber scharf abgegrenzt das Bild der gewöhnlichen Karzinom-Anämie steht, mit herabgesetztem Färbeindex, überhaupt normoblastischem Typus und Leukozytose.

Die gleichen Erwägungen wie beim Karzinom müssen angestellt werden, wenn sich bei perniziöser Anämie andere Organveränderungen finden. Gerhardt vertrat 1910 die Ansicht, dass ausser Karzinom auch Malaria und Sepsis gelegentlich zu Anämien führen könnten, die in hohem Masse einer Perniziosa glichen. Die perniziösen Blutbilder sind bei Malaria indess selten, meist besteht der Typus der sekundären Anämie mit herabgesetztem Färbeindex und normalem L-Wert. Im septischen Blutbilde ist die hervortretendste Eigenschaft die der starken Leukozytenvermehrung; zur sekundären septischen Anämie mit vermindertem E-Wert und herabgesetztem Färbeindex kommt es nicht so regelmässig wie bei Malaria. Dagegen trifft man mit grosser Regelmässigkeit bei Sepsis endokarditische Veränderungen an, und ein intra vitam beobachtetes

Herzgeräusch, das als anämisches Geräusch gedeutet wurde, erklärt sich bei der Sektion als endokarditisches Geräusch. Deshalb ist der Befund einer Endokarditis bei perniziöser Anämie von grösster Bedeutung, er lässt mit Sicherheit auf frühere septische Zustände schliessen, die den Gedanken an ätiologische Zusammenhänge zwischen Sepsis und perniziöser Anämie nahe legen.

Das Thema von der Infektion als ätiologischem Moment bei perniziöser Anämie hat von jeher die Forscher beschäftigt. Häufig sind in der Litteratur Fälle erwähnt, die in direktem Zusammenhang mit perniziöser Anämie endokarditische Befunde bei der Autopsie als Zeichen einer früher dagewesenen Infektion ergaben. Ich habe es mir zur Aufgabe gemacht, Fälle zu sammeln, in denen von Organveränderungen bei perniziöser Anämie berichtet wird, insbesondere von solchen, die an septische Zustände denken lassen, und gehe dabei aus von den Krankenblättern eines an perniziöser Anämie ad exitum gekommenen Kriegers, dessen Fall in mehrfacher Hinsicht interessant ist.

4. Fall.

Jäger V. J., 41 Jahre alt, 156 cm gross. Anamnese: Von Beruf Büttner, gewisser Alkoholmissbrauch zugegeben (Weintrinker). Vater von fünf Kindern, ein Kind schwächlich, sonst alle gesund, Frau hat keine Fehlgeburten gehabt. — Keine Infektion.

Als Kind Scharlach, dann stets gesund. Aktiv gedient 96—98.

1912 eine 14tägige Landwehrübung, während des Manövers ein Hitzschlag, nach 2—3 Tagen waren alle Erscheinungen vorüber. 1912 traten dann öfter Kopfschmerzen auf, so dass er die Arbeit niederlegen musste. In demselben Jahre hat er öfters Fieberanfälle gehabt, als deren Ursache seinerzeit

ein Stirnhöhlenkatarrh ärztlicherseits angenommen wurde. Im Juli 1915 trat wiederum ein Fieberanfall auf, der mit starken Kopfschmerzen einherging. Im städtischen Krankenhaus Worms wurde seinerzeit deswegen eine Nasenoperation vorgenommen. Im Juni 1916 setzte abermlas Fieber ein, das acht Tage anhielt. Von dieser Krankheit blieben Mattigkeit und allgemeine Beschwerden zurück, die seine Aufnahme in ein Reservelazarett nötig machten. Dort wurde er bis zum November 1916 wegen Blutarmut und Nervenschwäche behandelt. Ende Dezember erkrankte er auf einem Transport nach Rumänien unter Fieber, Mattigkeit und Schwächegefühl, er meldete sich krank und kam ins Seuchenlazarett Buzau, wo eine perniziöse Anämie festgestellt wurde. Am 22. April in sein Heimatlazarett abtransportiert.

Status. Es handelt sich um einen sehr blass aussehenden Patienten, die sichtbaren Schleimhäute fast blutleer, Fettpolster erhalten. An den Unterschenkeln leichte Ödeme. Die Haut zeigt keine abnorme Pigmentierung. Hals und Rachenorgane o. B. Drüsen nicht geschwollen.

Lungen: Links hinten unten Schallverkürzung, abgeschwächtes vesikuläres Atmen. Sonst normaler Befund.

Herz: Spitzenstoss im 5. J.-R. fühlbar, zwei Querfinger breit, nichthebend, Grenze rechts am rechten Sternalrand. Über der Spitze ist ein leichtes systolisches Geräusch zu hören. Kein Nonnensausen. Blutdruck 110 mm Hg.

Leber: Überragt zwei Querfinger breit den Rippenbogen, derb, nicht schmerzhaft, glatte Ränder und Oberfläche.

Milz: Eben unter dem Rippenbogen palpabel.

Im Abdomen keine Tumoren und Resistenzen palpabel.

Urin: A —; S —; Urobilin + +; Pupillen reagieren auf Lichteinfall und Konvergenz. Reflexe auslösbar. Temperatur axillar 37,7. Körpergewicht 55,5 kg. Keine Empfindlichkeit der Knochen. 6. V. 1917 Probefrühstück. Magensaft schlecht verdaut, makroskopisch keine pathologischen Bestandteile. Freie HCl keine. Gesamtacid. 10;
Milchsäure 0; Blut 0;
Stuhl auf Blut 0; Parasiteneier 0;
Malaria negativ, Rekurrens negativ.
Blutuntersuchung:

Hgl. 37% (Sahli corr.) E 1380000 L 7000. Im Ausstrich: Anisozytose, Poikilozytose, Megalozyten, sehr spärlich Megaloblasten, selten basophile Punktierung und ganz vereinzelte Jollykörper.

Differentialzählung: Polynukl. 64%
Lymphoz 30,5%
Übergangsf. 3,0%
Eosinophile 2,5%

In den durchgesehenen Stellen wird ein Megaloblast gefunden.

29. V. 1917. Röntgendurchleuchtung: Lungen frei. In beiden Lungenwurzeln kirschgrosse, scharf umschriebene Schatten, die als Drüsen angesprochen werden. Herz normale Grösse und Form.

Der mit Wismutbrei gefüllte Magen reicht mit der tiefsten Stelle bis zum Nabel. Peristaltik lebhaft. Entleerung nach dem Duodenum rasch. Konturen ohne Defekte.

4. VI. 1917. Im Stuhl makroskopisch dunkelrotes Blut. Rektale Untersuchung ergibt negativen Palpationsbefund.

11. VI. 1917 Wa ++++; Körpergewicht 58 kg. Einleitung einer Salvarsankur.

14. VI. 1917. I. Neosalvarsan 0.45 intravenös.
28. VI. 1917 II. Neosalversan 0,45 intravenös.

16. VII. 17. Am Abend und während der Nacht viermal Stuhlentleerung mit beigemischtem frischem Blut.

8. VII. 17 III. Neosalvarsan 0,45 intravenös.

30. VII. 17 IV. Neosalvarsan 0.45 intravenös.

8. VIII. 17. Starke Kopfschmerzen, leichte Gelbfärbung der Konjunktiven, kein Fieber.

Urin A —; S —; Gallenfarbstoff —; Urobilin +++.

Blutuntersuchung: Hmgl. 40 E 2050000 L 6800

Poikilozytose, Anisozytose, Megalozyten, basophile Punktierung, spärliche Megaloblasten, Polychromatophilie.

12. VIII. 17 V. Neosalvarsan 0,45 intravenös.

29. VIII. 17. Wa negativ.

14. IX. 17. Temperaturanstieg bis 38,2°
Malaria neg. Rekurrens neg.
kein veränd. Organbefund.
Körpergewicht 56,5 kg.

17. X. 17. Klagt über Drücken im Magen Probefrühstück ist nach einer halben Stunde zum grössten Teil aus dem Magen heraus. Das Ausgeheberte ist schlecht verdaut. Speisebrei geschichtet. Freie HCl 0;

Gesamt-Acid. 5; Milchsäure 0; Blut 0;
Urin: A —; S —; Gallenfarbstoff —;

30. X. 17. Arsenkur wird fortgesetzt.

15. XII. 17. Befinden erheblich verschlechtert. Die Hautfarbe ist grauweiss. Lippen farblos.

Hgl. 25 E 584000 L 7000.

Augenhintergrund: R: temporal vom Optikus eine Hämorrhagie
L: kleine Blutungen im unteren äuss. Quadranten.

19. XII. Patient ist heute stark erregt. Unorientiert. Er wiederholt dauernd ein und dieselben Worte. Er erkennt jedoch den Arzt. Allmählich

wird er ruhiger und erinnert sich dann des Vorfalls. Er habe dem Arzt etwas sagen wollen, es seien ihm jedoch die Worte nicht eingefallen. Keine Lähmungen, Reflexe auslösbar. Kein Babinski. Kein Klonus.

Temp. 37,2; Sauerstoffinhalation, Kampfer.

20. XII. Schlaflose Nacht, starke Kopfschmerzen.

21. XII. Befinden etwas gebessert, Kopfschmerzen haben nachgelassen.

31. XII. Morgens beim Waschen Schwindelanfall. Puls aussetzend, nach kurzer Zeit Erholung.

2. I. 18. Patient ist sehr elend: grosse Schwäche. Am Abend tritt ein Krampfanfall mit klonischen Zuckungen auf. Er lässt unter sich.

5. I. 18. Patient ist völlig teilnahmlos.

6. I. 18. Früh exitus.

Sektionsbefund: Männliche Leiche mit erhaltenen Fettpolstern und den üblichen Leichenerscheinungen.

Schädelhöhle. Schädeldach dünn, sonst o. B. Dura von weisser Farbe, Blutgefässe fast nicht sichtbar. Längs-Blutleiter ohne Inhalt. Pia ebenfalls blass, überall glatt und glänzend, auch hier die Blutgefässe wenig gefüllt. Leichte wässrige Durchtränkung des Gewebes. Bei Herausnahme des Gehirns fällt vermehrter Wassergehalt auf. Gehirn ausserordentlich blutleer, graue Substanz von weissgrauer Farbe. Die Seitenventrikel ohne Flüssigkeit. Ependym glatt, das Adergeflecht o. B. Aus der weissen Substanz der Hirnhälften heben sich zahlreiche Blutpunkte heraus, die beim Durchschneiden nicht zerfliessen. Die roten Punkte sind etwas über die Schnittfläche erhaben und lassen sich auch nicht mit dem Messerrücken wegstreichen. Sie sind scharf umschrieben und zeigen solitäre Anordnung. Auf den Querschnitten sieht man ebenfalls vermehrte Blutpunkte. Im Thalamus sind sie herdförmig angeordnet. Der Herd ist von Erbsengrösse. Capsula

interna intakt, ebenso Pons und Kleinhirn. Boden der Rautengrube glatt. Medulla oblongata o. B.

Brusthöhle. Lungen zurückgesunken. In der rechten Brusthöhle sind 200 cm³ klare Flüssigkeit. Herzbeutel liegt in Handtellergrösse vor, enthält 100 cm³ klare Flüssigkeit. Das Herz ist strotzend mit Blut gefüllt. Nach Entleerung des Blutes fällt das Herz wie ein schlaffer Sack zusammen. Fettgehalt reichlich. Oberfläche glatt. Linke Herzkammer gänseeigross, Muskulatur von weissgrauer Farbe, Kammerwand 2 cm dick. Papillarmuskeln auf dem Einschnitt mit weisslichen Einlagerungen. Linker Vorhof o. B. Die Sehnenfäden der Mitralis nicht verkürzt, auf dem freien Rand der Klappe sitzen in der ganzen Ausdehnung derbe rötliche Unebenheiten. Die rechte Kammer ist über gänseeigross. Farbe wie links, Kammerwand 4 mm dick. Klappen ohne Auflagerungen. Pulmonalklappen ebenfalls in Ordnung.

Lungen nicht vergrössert. Linke Lunge etwas mit der Brustwand verwachsen. Sonst das Brustfell glatt und glänzend. Keine Einlagerungen fühlbar. Auf dem Durchschnitt Luftgehalt überall erhalten. Blut- und Lymphgehalt ausserordentlich gering. Rechte Lunge wie links.

Bauchhöhle. Milz 11 $7\frac{1}{2}$ : 4 cm. Kapsel glatt, keine Auflagerungen. Sie schneidet sich derb. Gewebe von burgunderroter Farbe. Auf der Schnittfläche sammelt sich eine weinrote, dünne Flüssigkeit an. Die Zeichnung ist überall erhalten. Leber mässig vergrössert. Oberfläche glatt, keine Auflagerungen. Sie schneidet sich derb, die Farbe ist weissgelb. Auch hier entleert sich auf dem Durchschnitt eine gelbweisse Flüssigkeit. Blutgehalt fast aufgehoben, Leberzeichnung im Ganzen verwachsen. An einzelnen Stellen finden sich herdförmige rote Einlagerungen in strichförmiger Anordnung.

Rechte Niere verkleinert. Eettkapsel gehörig, Kapsel leicht abziehbar. Oberfläche unregelmässig, zeigt höckerige Beschaffenheit. Auf dem Durchschnitt ist das Organ fast blutleer. Die Kelche heben sich als weissgelbe Gebilde von der braungelben Rinde intensiv ab. Rinde etwas verschmälert, sonst o. B. Die linke Niere zeigt noch höckerigere Oberfläche als die rechte. Kapsel auch hier leicht abziehbar. Auf der Oberfläche einige Zysten. Sie schneidet sich derb, die Farbe des Gewebes ist links dunkler als rechts. Besonders ist die Rinde durch zahlreiche blaurote punktförmige Einlagerungen ausgezeichnet, auch hier ist die Rinde verschmälert. Darmoberfläche überall glatt und spiegelnd. Drüsen des Gekröses mässig geschwollen. Magen von aussen o. B., enthält eine grünliche schleimige Flüssigkeit, Schleimhaut von weisser Farbe. Im Fundus vereinzelte Blutpunkte, sonst Schleimhaut o. B. Darm zeigt normale Schleimhaut, Appendix frei. Knochenmark der langen Röhrenknochen zeigt tief dunkelrote Farbe.

Im Ausstrich-Präparat finden sich ausserordentlich zahlreiche Normoblasten, mittlere Menge von Megaloblasten, ausserdem Myelozyten aller Entwicklungsstadien. Myeloblasten u. polymorphkernige Leukozyten.

---

Über den Fall lässt sich folgendes sagen:

Bei dem Patienten fand sich intra vitam nicht nur ein perniziös anämisches Blutbild, sondern auch der Krankheitsverlauf entsprach in allen Teilen dem einer Biermerschen Anämie. Der Krankheitsverlauf war durch keine therapeutischen Massnahmen zu beeinflussen — vorübergehende Besserungen im Befinden wurden verzeichnet, — bis schliesslich unter Verwirrungszuständen, Krämpfen und Koma der Exitus eintrat. Eine Ursache für die Erkrankung konnte intra vitam ebenfalls nicht gefunden werden.

Die Bewertung des positiven Wassermann war angesichts der völlig negativen Anamnese sowie der fehlenden klinischen Erscheinungen eine höchst unsichere. Immerhin veranlasste er eine Salvarsankur, die keinerlei Eindruck auf das Krankheitsbild machte.

Einige wichtige Anhaltspunkte förderte indessen die Obduktion zu Tage. Der geringe Grad der Granularniere hatte klinisch keine Erscheinungen gemacht. Man konnte in ihr die Folge einer latent gebliebenen luischen Erkrankung erblicken. Viel näher liegt indessen die Annahme, dass es sich hier um eine Alkoholschädigung handelt, da der Mann in seinem Beruf als Büttner in einer Weinhandlung reichlich Alkohol zu sich genommen hat. Ein Zusammenhang zwischen der Granularniere und der perniziösen Anämie kann kaum angenommen werden.

Weiter fand sich bei der Obduktion eine Endokarditis valvulae mitralis mässigen Grades. Der klinische und anatomische Befund des Herzens lassen den Schluss zu, dass die Endokarditis die Schlussfähigkeit der Klappen kaum, oder so gering störte, dass eine Insuffizienz ausblieb. Aus diesem Grunde wurde intra vitam das systolische Geräusch als ein anämisches gedeutet. Die Endokarditis gewinnt im Hinblick auf die Anamnese jedoch erhebliche Bedeutung. Man wird kaum fehlgehen, wenn man in den seit 1912 wiederholt auftretenden Fieberattacken, die zum Teil auf eine Entzündung der Stirnhöhlen bezogen wurden, den klinischen Ausdruck einer Allgemeininfektion sieht. Man kann weiter schliessen, dass die Infektion einen erheblich chronischen Charakter trug und zeitweise vollkommen latent war.

Bei der Spärlichkeit der positiven pathologisch-anatomischen Befunde der Biermerschen Anämie muss eine Erörterung der ätiologischen Beziehungen

zwischen Endokarditis und Anämie stattfinden. Wie aus der Anamnese hervorgeht, war die letzte sichtbare Fieberattacke im Juli 1916, der dann die anämischen Erscheinungen auf dem Fusse folgten. Dieser zeitliche Zusammenhang macht eine Abhängigkeit der beiden Faktoren von einander zum mindesten wahrscheinlich. Wiederholte Nachschübe der Infektion haben das Knochenmark unberührt gelassen, bis schliesslich ein erneutes Aufflackern das Knochenmark erreichte.

Die Endokarditis zeigt uns an, dass eine Infektion stattgefunden hat. Die dauernden Fieberattacken werden aufgefasst als Erscheinungen einer chronischen Infektion, die schliesslich neben der Endokarditis auch der perniziösen Anämie den Anlass zum Entstehen gab.

Mag auch der eine Fall noch lange nicht diesen Zusammenhang beweisen, so liegen doch in der Litteratur bereits Fälle vor, die dem geschilderten in mancher Beziehung ähnlich sind. Anhaltspunkte für frühere septische Vorgänge bei perniziöser Anämie finden sich häufig So berichtet Heinrich Fischer (Myeloische Metaplasie und fötale Blutbildung und deren Histogenese, Berlin 1909) einen Auszug aus dem Sektionsprotokoll, der in einigen wesentlichen Punkten mit dem vorherigen übereinstimmt: Perniziöse Anämie mit Blutungen der Dura, des Gehirns, der Schleimhäute, der Luftröhre, der Speiseröhre, des Darms, des Uterus, der Scheide, der serösen Häute (Epikard).

Alte Endokarditis mitralis mit Verkalkung, fettige Tigerzeichnung des Herzens, namentlich links. Emphysem und Ödem der Lunge. Leichte Sklerose des Arcus Aortae und der Aorta thoracica. Hämosiderosis hepatis et renis, mit Pseudomelanose beider Organe. Leichter Grad von Haemochromatosis jejuni. Multiple Hirnhaemorrhagien. Osteoporose

der Rippen, rotes Knochenmark in Rippen, Femur. Sternum. Alte adhäsive Pleuritis der linken Seite.

Im folgenden Falle vereinen sich Gravidität und suspekte septische Vorgänge, um das Bild der perniziösen Anämie zu erzeugen.

5. Fall.

(Mitgeteilt von P. Schatiloff. Münch. Med. Wochsch. 1908, Nr. 22).

26jährige Frau, ungestörte erste Schwangerschaft, gegen Schluss etwas müde, blass. Zwei Tage vor Geburt heftiges Nasenbluten, Kopfweh, im Urin kein Einweis.

19. I. Am normalen Schwangerschaftsende spontane Geburt eines reifen gesunden Mädchens. Sofort nach Geburt auffallende Teilnahmlosigkeit und Schlafsucht.

22. I. und 23. I. Temp. 39,2 und 38,0.

24. I. Morgens heftiges Nasenbluten beiderseits, fast verblutet, grosse Blässe, starke psychische Aufregung.

25. I. Temp. 39,6.

26. I. Patientin blass, Haut pastös, etwas gedunsen. Systolisches Geräusch über der Herzspitze Kein Milztumor. Lochien nicht profus, nicht übelriechend.

Frisches Blutpräparat: Starke Anisozytose, zahlreiche Megalozyten, Hmglb. 15 % Vermehrung der Leukozyten.

Klinische Diagnose: Perniziöse Anämie mit raschem Verlauf.

27. I.—31. I. Temp. ständig steigend bis 40,2.

31. I. Bewusstlosigkeit. Abends 6 Uhr exitus. Blutbefund: (Dr. Nägeli).

Ausstrichpräparate zeigen starke Aniso- und mässige Poikilozytose. Zahreiche Megalozyten. Hämoglobingehalt der E durchweg sehr stark. Erythroblasten häufig. 6 % Normoblasten, 2 % Megalo-

blasten. Häufig Kernzerfall der Erythroblasten. Polychromasie oft, basophile Punktierungen selten, aber schön vorhanden. Enorme Verminderung der E, Färbeindex hoch über 1. Leukozyten stark vermehrt, ca. 30000, vielfach leukämisches Bild. Auf 1000 L kommen

| | |
|---|---|
| Neutrophile Myeloz. | 25¾% |
| Neutrophile polymorphkernige | 49 % |
| Eosinophile | — |
| Kleine Lymphozyten | 20 % |
| Reizungsformen | ½% |
| Übergangsformen | 1¼% |
| Grosse Mono | 1¼% |
| Myeloblasten | 2¼% |
| Mastzellen | — |

Diagnose: Puerperale perniziöse Anämie, mit irgend einer Komplikation.

Aus dem Sektionsprotokoll: Herz klein, schlaff, Epikard glatt, Klappen dünn. Im linken Ventrikel grosser Papillarmuskel gelb gesprenkelt, Herzfleisch blass, im Schnitt gelblich. Milz 17:14:7. Kapsel gespannt. Consistenz weich. Schnittfläche dunkelrot mit überquellender Pulpa. Trabekel nur vereinzelt zu sehen.

Die Nieren zeigen im Schnitt trübe Rinde und undeutliche abgesetzte Marksubstanz. Einige punktförmige Blutungen, die rechte Vena spermatica interna durch einen roten, geschichteten, in der Wand fest haftenden Pfropf verschlossen. Mesenterialdrüsen nicht vergrössert; Innenfläche des Uterus graurötlich, in ihr eine 3 cm lange und 3 cm breite rauhe, mit leicht eitrigem Brei belegte erhabene Partie (Plazentarstelle). Die Venen des Myometriums überall mit grauroten, oft erweichten Pfröpfen angefüllt, ebenso die periurethralen Venen.

Knochenmark des rechten Femur rot bis rötlich, nirgends gelb.

Anatomische Diagnose: Septischer Milztumor, Endometrothrombophlebitis, Thrombophlebitis venae uretralis et venae spermaticae int. dxtr,. perniziöse Anämie.

---

Ob hier septische Vorgänge beim Zustandekommen der perniziösen Anämie mitgewirkt haben, geht aus der Krankengeschichte und dem Sektionsprotokoll nicht eindeutig hervor. Immerhin ist der septische Milztumor beachtenswert, und auf septische Vorgänge deutet auch die starke Vermehrung der Leukozyten auf 30000 hin, sowie die eiterbelegte Plazentarstelle, von den klinischen Symptomen aber vor allem die sich ständig steigernden Fieberattacken, die schliesslich bis auf 40,2° gingen. Bei dem stürmischen Verlauf der Krankheit, die in 12 Tagen ad exitum führte, ist es erklärlich, dass eine Endokarditis sich nicht bei der Obduktion vorfand, sie besass keine Zeit mehr zur Entwickelung. Auch die in den Rahmen der perniziösen Anämie sonst nicht passende, an Leukämie erinnernde Leukozytose findet im selben Grunde ihre Erklärung. Bei dem durchaus akuten Charakter der Krankheit herrschte noch das septische Blutbild vor, das seinen hervorstechendsten Zug in der Leukozytose hat.

6. Fall.

(Mitgeteilt von Guido Mann, Münch. Med. Wochenschr. 1907 Nr. 36 und von M. Gioseffi, Münch. Med. Wochenschr. 1910 Nr. 40.)

18jähriges Mädchen, aus gesunder Familie, noch nicht menstruiert. Vor einem Jahr Gelenkrheumatismus, reagiert prompt auf Salizyl. Vier Wochen später Schüttelfröste, Kopfschmerzen, hohes Fieber.

Aus dem Untersuchungsbefund: Herzgrenzen normal, erster Ton an der Spitze und erster Pulmonalton hauchend, zweiter Pulmonalton akzentuiert. Im Mageninhalt keine freie HCl. Retinalblutungen.

Blut: Hmglb. 10% E 520000 L 1200. Poikilozytose, Mikro- und Makrozytose. Mehrere Normoblasten, einzelne Megaloblasten, Polychromatophilie. Viele grosse einkernige Leukozyten, wenige Mastzellen. Myelozyten mit basophiler Punktierung, Fast keine Blutplättchen. Kulturen von Blut steril. Behandlung mit Klempererschen Bluttransfusionen (von einer gesunden Schwester her, zusammen mit kakodylsaurem Natrium und Tropfen von Salzsäure). Bessert sich sehr und wird Juli 1907 entlassen mit Blutbefund: Hmglb. 65% E 3810000 L 6200.

---

Die Besserung hält nur wenige Monate an. Dann zeigen sich Eiweiss u. Zylinder im Harn. Febr. 1909 als Tbc. verdächtig ins Infektionsspital aufgenommen. Lungenbefund nichts bemerkenswertes. An der Herzspitze lautes systolisches Geräusch, das auch am Rücken hörbar. 2. Pulmonalton stark akzentuiert. Milz vergrössert. Pirquet negativ. Öfters Erbrechen.

Blut: Hmglb. 10% E 300000 L 3250 Färbeindex 1,5. Bei E bedeutende Grössenunterschiede, relativ viel Normoblasten, mehrere Megaloblasten mit grossem Kern. Einen Tag ante exitum deutliche Anisozytose, Färbung blass, wenige Normoblasten.

16. II. 09. exitus. Aus dem Obduktionsbefund: Beide Ventrikel dilatiert und hypertrophisch, verruköse Effloreszenzen von Reiskorngrösse an den Rändern der Mitralis, venöses Ostium links kaum für einen Finger durchgängig. Herz fettig degeneriert. Milz 17:, 8 : 12 cm, weiche Perisplenitis.

Knochenmark: weitmaschig, zellarm, wenige rote, kernhaltige Zellen, Erythroblasten, wenig Megaloblasten, Aussehen wie das des gelben Markes.

Von besonderem Interesse ist hier der in der Anamnese angegebene Gelenkrheumatismus, der unter Salizyl zunächst zurückging und nach vier Wochen von hohem Fieber, Kopfschmerzen und Schüttel-

frösten gefolgt war. Der damalige klinische Befund gibt an: Herzgeräusche, Retinalblutungen, im Magen keine freie HCl, in Summa: unter septischen Erscheinungen einsetzende perniziöse Anämie. Der Färbeindex erscheint zwar noch herabgesetzt, doch deutet das mikroskopische Blutbild unverkennbar auf Perniziosa, die sich in der Folge zur Evidenz entwickelt. Und im Obduktionsbefund erblicken wir dann eine verruköse Endokarditis und eine enorm vergrösserte Milz, die füglich als septischer Milztumor angesprochen werden kann. Der Gedanke liegt nahe, einerseits den Gelenkrheumatismus der Anamnese bereits als eine septische Polyarthritis aufzufassen, andererseits die Perniziosa mit derselben Ursache in Zusammenhang zu bringen. Die Ansicht des mitteilenden Autors Guido Mann: „Schwere akute Anämie nach Gelenkrheumatismus“ wäre in der Folge dahin zu modifizieren, dass wir die schwere Anämie (eine noch nicht manifeste Perniciosa) auf eine Sepsis beziehen, die sich klinisch in der akuten Form der Polyarthritis äusserte und deren Zeichen post exitum in Endokarditis und Milztumor offenbar wurden.

Endokarditische Befunde erwähnt ebenfalls der schon früher genannte O. Schweeger. Ich berichte über zwei von ihm beschriebene Fälle (Wiener Klinische Wochenschrift 1912 Nr. 15) Das beiden Fällen gemeinsame ist ausserdem eine andere Organschädigung, nämlich Darmgeschwüre unbekannter Herkunft.

7. Fall.

64 Jahre alter Patient, Schuhmacher, sonst immer gesund. Mit 20 Jahren einmal Gelbsucht. Früher starker Potus und Tabakabusus. Lues wird negiert. Wa —.

Aus dem Status präsens: Temperatur subfebril, doch kommen ab und zu Steigerungen bis 38°. Haut

dabei trocken. An Thorax und Lungen kein Zeichen für Tuberkulose. Herzgrenzen normal. Stuhl gelblich, flüssig, etwas Schleim dabei, aber kein Blut. Mikroskopisch einige Muskelfasern, Detritus, keine pathologischen Bakterien. Im Magensaft keine freie HCl, etwas Milchsäure, Gesamtacidität 10.

Blut: E 1000000 L 5200 Hmglb 30

L: 46% Neutrophile
0% Eosinophile
2% mononukl. Leukozyten
52% Lymphozyten.

E: Makrozyten, Mikrozyten, bedeutende Poikilozytose, keine Normoblasten und überhaupt keine pathologischen Formen.

Aus dem Obduktionsbefund: Fettdegeneration des Herzens, der Leber, der Nieren, akutes Lungenödem. In der Leber punktförmige Blutungen. Herzbefund nicht angegeben. Im untersten Ileum zahlreiche Ulzera mit glattem Grunde, die jeden spezifischen Charakters entbehren, am ehesten noch den Eindruck von typhösen Geschwüren machen.

Widal im Leichenblut negativ. In den Schnitten und Mesenterialdrüsen keinerlei spezifische Elemente. Es waren in Vernarbung begriffene Geschwüre, auf deren Grund Typhusbazillen oder typhusähnliche Bakterien nicht gefunden werden konnten.

8. Fall.

41 Jahre alter Wirt. Vater starb am Typhus, Mutter an einer Lungenkrankheit. Von seinen fünf Geschwistern starben drei an Diphtherie, eines an schwarzen Blattern. Frau des Patienten lebt, hat einen Abort durchgemacht, ein Kind starb 14 Tage nach der Geburt, ein zweites an einer Lungenkrankheit. Von Kinderkrankheiten Diphtherie und Scharlach. Vor drei Jahren angeblich wegen Blutvergiftung, die vom linken Unterschenkel ausging, sowie wegen einer Schädelverletzung (herabfallende

Eisenstange) behandelt. Seit 10 Jahren Husten und Auswurf, dem öfter fadenförmig Blut beigemengt ist. Vor sechs Monaten hustete er einmal eine halbe Schale voll hellroten Blutes aus. Die jetzigen Beschwerden begannen vor $^3/_4$ Jahren, mit allgemeiner Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Diarrhöen, Kolik, Erbrechen. Früher Potus und Tabakabusus. Lues negiert.

Aus dem Status präsens. Lungengrenzen wenig verschieblich, linke Spitze gedämpft, sonst überall heller Schall. Herzgrenzen normal, Töne rein. 2. Aortenton klingend.

Blut: E: 2600000

L: 66% neutroph. 1% eosinoph. 1% mono. Leuk. 32% Lymphoz.

L: 4650, Hmgl. 55.

E: zahlreiche Mikrozyten, kernhaltige E nicht erwähnt.

Im Sputum keine Tuberkelbazillen nachweisbar Wa —.

Nach $^1/_2$ Jahr sind die E auf 1200000 gesunken, im Stuhl Probe auf Blut schwach positiv. Hgl. nicht erwähnt.

Aus dem Obduktionsbefund: Abgelaufene Endokarditis der Mitralis, offenes Foramen ovale, partielle Adhäsionen zwischen Peri- und Epikard.

Akuter Milztumor, chronische Perisplenitis. Mässige Schwellung der Halsdrüsen, entzündliche Schwellung der Mesenteriallymphdrüsen.

Im untersten Ileum, im Bereich der Peyerschen Plâques zahlreiche flache, verschieden grosse Ulzerationen der Schleimhaut mit z. T. unterminierten Rändern und Schleimhautbrücken, die Ränder der Ulzera nicht verdickt. Einzelne Ulzera in beginnender Vernarbung.

Rote Umwandlung des Knochenmarks in ausgedehntem Masse.

Aus dem Blutbefunde von Fall 7 geht die Diagnose perniziöse Anämie mit ziemlicher Sicherheit hervor, Färbeindex 1, Poikilozytose, Leukozyten an der untersten Grenze des Normalen bei relativer Lymphozytose — nicht in gleicher Weise bei Fall 8. Hier ist der Hmglb.-Gehalt kurz vor dem Exitus nicht genannt. In der früheren Angabe erscheint der Färbeindex = 1, und auch der blosse Befund an zahlreichen Mikrozyten erscheint nicht hinreichend zur Diagnose perniziöse Anämie, besonders da auch keine Leukopenie und keine relative Lymphozytose vorliegt.

Desto bedeutungsvoller erscheint der Obduktionsbefund. Die Endokarditis lässt auf frühere septische Vorgänge schliessen, und in der Tat finden wir in der Anamnese erwähnt, dass der Patient drei Jahre vor seiner Aufnahme an einer „Blutvergiftung“ gelitten hat. Der Gedanke liegt nahe, dass zwischen dieser Blutvergiftung und der folgenden Anämie ein Zusammenhang besteht. Ausserdem war der Patient tuberkulös (seit 10 Jahren Husten und blutiger Auswurf, linke Spitzendämpfung) und bei längerer Lebensdauer hätte das Blutbild sehr wohl den Typus der perniziösen Anämie annehmen können, gleich einem in Bewegung gesetzten Rade, das weiter rollt, auch wenn der erste Anstoss zu wirken aufgehört hat.

Ausgehend von den in beiden Fällen erwähnten Darmgeschwüren kommen wir zur Frage, wieweit diese organischen Veränderungen dem klinischen Bilde und der Anamnese nach für das Krankheitsbild der Perniziosa ätiologisch in Betracht kommen. Im Falle 7, in dem die Entstehung der Geschwüre dunkel bleibt, liegt die Vermutung nahe, dass die in grossem Umfange geschädigte Darmschleimhaut einer Intoxikation ein breites Eingangstor eröffnete. Wieder denken wir an Seyderhelms Versuche

der das anämische Blutbild im Tierversuch nicht bei peroraler, sondern bei parenteraler Verabreichung seiner Bakterientoxine erreichte, und in unserem Falle lag die Darmwand in grosser Ausdehnung geschwürig bloss, sodass eine reichliche Resorption nach Art einer parenteralen Einverleibung wohl denkbar wäre. Allerdings müsste man mit einer Disposition des Patienten rechnen, denn Darmgeschwüre an sich führen im allgemeinen nicht zur perniziösen Anämie.

Im Falle 8 ist über die Natur der Darmulzera nichts gesagt — aus der Beschreibung der Form geht aber nicht mit Sicherheit hervor, dass sie nicht tuberkulöser Natur waren. Dies erscheint vielmehr in gewissem Sinne wahrscheinlich. Ob auch hier die Ulzera die Eingangspforten für eine Darmintoxikation bildeten, oder ob gar die Tuberkulose für die Anämie ätiologisch in Frage kam, bliebe ernstlich zu erwägen.

Ein anderer, ähnlicher Fall ist instruktiver (A. Bretschneider, Berliner klinische Wochenschrift, 1911, Nr. 50).

9. Fall.

27 jähriger Referendar. Aus dem Status: schlechter Ernährungszustand, grosse Blässe. Über dem Herzen systolisches Geräusch, kein diastolisches Geräusch. Temperatur immer um 38°, in den letzten Tagen bis 39°.

Blut: E 1050000 L 5000 Hmglb. nicht genannt. Nach einigen Tagen E 890000, L 5000. E: Makrozytose, starke Poikilozytose, vereinzelte polichromatische, sowie basophil punktierte E, spärlich polychrome Normoblasten.

| | |
|---|---|
| L: Metamyelozyten u. polynukl. Neutrophile | 33,6% |
| Promyelozyten und Myelozyt: | 15 % |
| Kleine und grosse Lymphzyt. | 36,9% |
| Monozyten | 11,5% |

Aus der Autopsie: Kalkherde in der linken Lungenspitze, im Darm ausgedehnte tuberkulöse Geschwüre. Vergrösserung und graue Verfärbung der mesenterialen Lymphdrüsen, geringer Milztumor starke Tigerzeichnung des Herzens, rotes Knochenmark.

Bretschneider nimmt die Tuberkulose des Darms als Ursache des anämischen Blutbildes an. Im Hinblick auf Fall 7 und 8 muss es aber zum mindesten fraglich bleiben, ob hier die Tuberkulose das Wesentliche war, oder die blosse Tatsache der Geschwüre. Nicht die Art des Erregers, sondern die Lokalisation ist hier von besonderer Wichtigkeit, und man denkt wieder an die Ansicht von Gerhardt, dass im Gegensatz zur Tuberkulose gelegentlich septische Vorgänge zu Anämien führen könnten, die in hohem Masse einer Perniziosa glichen.

Zahlreiche Tatsachen der letzten Jahre haben gezeigt, das der Morbus Biermer nicht immer kryptogenetisch ist, — viele neuere Autoren sind für die sekundäre, wenn auch okkulte Natur des Leidens eingetreten. Aber je mehr man die Ätiologie des Leidens zu klären versuchte, je mehr man sich dem Problem der perniziösen Anämie zu nähern, seinen Grund zu finden glaubte, desto mehr schien das Ziel zurückzuweichen, denn eine perniziöse Anämie mit erkennbarer Ursache sollte dann nicht mehr unter den Begriff der Biermerschen Krankheit fallen dürfen, da diese eben kryptogenetischer Natur sei. Das seiner Zeit von v. Leube geprägte Wort Kryptogenese bezog sich auf die unbekannte, verborgen bleibende Eingangspforte der Intoxikation, die der Krankheit zu Grunde liegen sollte, — heute fassen wir den Begriff der Kryptogenese spezieller und lassen ihn das Wesen des Hämotoxins als unbekannt bezeichnen.

Es war unter diesen Umständen ein entschiedener und bedeutsamer Fortschritt, als Pappen-

heim in der Sitzung der Berliner Hämatologischen Gesellschaft am 23. Mai 1911 es mit glücklicher Kühnheit unternahm, die verworrenen Fäden zu lösen. Er unterschied streng zwischen dem klinischen Symptomenkomplex der Biermerschen Krankheit einerseits und dem plathologisch-histologischen Bilde der perniziösen Anämie andererseits, in der Weise, dass der erste im zweiten enthalten sei, es aber keineswegs erschöpfe. Im weiteren kam er zum Schluss, dass es eine primäre, idiopathische Anämie im Sinne Biermers und Ehrlichs nicht gebe. Jede Anämie sei ebenso wie die einfachen, sekundären Anämien sekundär, und zwar sekundäre Folge einer primären Hämotoxikose, einer Blutvergiftung. Nicht das Knochenmark sei die prima sedes der Krankheit, nicht das Knochenmark erzeuge perniziöse Anämie durch Megaloblastenbildung, sondern der Megaloblast sei lediglich ein sekundäres Accidens, der Ausdruck eines etwa vorhandenen sekundären Regenerationsvermögens des Knochenmarks gegen eine primäre Blutvergiftung. Jede perniziöse Anämie sei also ebenso, wie die sonstigen sekundären Anämien erstens sekundär, die Folge einer Vergiftung, zweitens primär hämotoxisch. Das primum movens liege in der Vergiftung des Blutes. In diesem Sinne sei die Bothriocephalus-Anämie und die experimentelle Pyrodin-Vergiftung nicht eine Ausnahme von der eigentlichen primären Anämie, sondern im Gegenteil ihr Prototyp, und von ihnen aus müsse man auf die sogenannten echten perniziösen Anämien abstrahieren. Auch die echte perniziöse Anämie sei nicht idiopathisch primär myelopathisch, sondern primär hämotoxisch und lediglich kryptogenetisch, d. h. das Hämotoxin sei unbekannter Natur (und zwar wahrscheinlich autotoxisch, nicht exotoxisch).

Pappenheim stellte sich mit diesen sehr positiven Worten und in seinem ganzen damaligen Referate in merklichen Gegensatz zu der mehr negativistischen Ansicht von Grawitz, der noch acht Tage vor Pappenheims Referat, augenscheinlich im Sinne der weiland Biermer-Ehrlich'schen Begriffsabgrenzung sich dahin geäussert hatte, dass anatomisch nachweisbare Organveränderungen oder Parasiten, die die Blutschädigung bewirkten, sich bei der perniziösen Anämie nicht fänden, weder im Leben noch an der Leiche. Das Wesen der Krankheit bestehe vielmehr in einer Blutdegeneration durch endogene oder exogene Gifte, welche bei disponierten Individuen in elektiver Weise auf die roten Zellen einwirkten. Ein spezifischer Blutbefund bei perniziöser Anämie gegenüber schweren Anämien durch bekannte Organerkrankungen sei nicht vorhanden, die Form der roten Zellen richte sich nach der Schwere der Blutdestruktion einerseits und nach der Art der regeneratorischen Tätigkeit des Markgewebes andererseits, welche in einzelnen Fällen aufs höchste entwickelt sein, in anderen völlig fehlen könne. Die Diagnose der Krankheit könne nur auf Grund des allgemeinen klinischen Befundes unter Zugrundelegung des erhobenen Blutbefundes gestellt werden.

Heute sind wir der Ansicht, dass anatomisch nachweisbare Organveränderungen, welche bei perniziöser Anämie die Blutschädigung bewirken, zum mindesten mit ihr in engstem Zusammenhang stehen, sehr wohl vorhanden sein können. Zusammenfassend können wir bemerken, dass zum Bilde nicht der Biermerschen Krankheit, wohl aber der perniziösen Anämie führen können:

1. der Bothriocephalus latus,
2. die Gravidität,
3. bedingterweise Lues,

4. Karzinom,
5. septisch-infektiöse Vorgänge.

Der gemeinsame Gesichtspunkt, von dem aus wir die ätiologischen Momente betrachten, ist die Intoxikation, die Vergiftung des Blutes. Organveränderungen, die dieser Intoxikation entspringen, oder sie zur Folge haben, in jedem Falle aufs engste mit ihr zusammenhängen, sind häufiger zu finden. Aufgabe der Forschung muss es sein, in Zukunft diesen Organveränderungen gesteigerte Aufmerksamkeit zu widmen, wodurch der Begriff der Biermerschen Anämie mit ihrem Hauptsymptom, der Kryptogenese verringert wird.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Goldscheider für die Anregung zur Arbeit und die liebenswürdige Durchsicht, sowie Herrn Privatdozent Dr. Walterhöfer für die Überlassung der Aufgabe und die Beratung bei der Abfassung der Dissertation meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

# Litteratur.


Bretschneider, A. Latente Tuberkulose des Darms und der mesenterialen Lymphdrüsen als Ursache eigenartiger hämolytischer Syndrome. Berlin. klinische Wochenschr. 1911 Nr. 50.

Fischer, Heinrich. Myeloische Metaplasie und fötale Blutbildung, Berlin 1909.

Gerhardt, D. Die Entstehung und Behandlung der sekundären Anämien. Vortrag a. d. Kongress f. innere Med. 1910.

Gioseffi. Zur Kenntnis der progressiven perniziösen Anämie. Münchener Med. Wochenschrift 1910 Nr. 40.

Grawitz. Klinische Pathologie des Blutes, vierte Auflage 1911.

Grawitz und Pappenheim. Referate. Fol. Haemat. 1911.

v. Hösslin. Über zwei Fälle von perniziöser Anämie. Med. Wochenschr. 1903.

Herzberg, Sophie. Über Magenveränderungen bei perniziöser Anämie. Virchows Archiv, Bd. 204, S. 116.

Hirschfeld, H. Karzinom und perniziöse Anämie. Zeitschrift für Krebsforschung Bd. 11, Heft 3.

Katzenstein. Die Anämie des Säuglingsalters und ihre Verhütung. Münch. Med. Wochchr. 1909.

Lüdke und Fejes. Untersuchungen über die Genese der kryptogenetischen perniziösen Anämie, Münch. Med. Wochenschr. 1903.

Mann, Guido. Schwere akute Anämie nach Gelenkrheumatismus, Münch. Med. Wochenschrift 1907.

Kelling, Georg. Über perniziöse Anämie und Leukämie, Mitteilung zur Geschwulstfrage. Münch. Med. Wochenschr. 1906.

Naegeli, Otto. Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1912.

Naegeli, Otto. Über Frühstadien der perniziösen Anämie und über die Phathogenese der Krankheit. Deutsch. Archiv f. klinisch. Med. Bd. 124 Heft 3/4.

v. Noorden. Blutkrankheiten. v. Mering-Krehl, Lehrbuch d. inn. Med. 1911.

Pappenheim. Pathologie und Therapie der hämorrhagischen Diathesen und Anämien. Fol. Häm. 1905.

Schatiloff, P. Über die histologischen Veränderungen der blutbildenden Organe bei perniziöser Anämie. Münchener Med. Wochenschrift 1908.

Schleip. Beobachtungen bei 12 Fällen progressiver perniziöser Anäme. Münchener Med. Wochenschrift 1909.

Schweeger, O. Über Darmgeschwüre bei perniziöser Anämie. Wien. Klin. Wochenschr. 1912.

Seyderhelm, Richard. Zur Pathogenese der perniziösen Anämie 1918.

Seyderhelm, R. u. Noack K. Die Biermersche Anämie des Menschen. Deutsch. Arch. f. kl. Med. 136 Bd. (5. Abschnitt des vorigen.

# Lebenslauf des Verfassers.

Geboren am 12. März 1882 zu Gumbinnen als Sohn des praktischen Arztes Dr. Max Conrad. Protestantischer Konfession.

Gymnasium zu Gumbinnen, dann Wiesbaden, dann wieder Gumbinnen. Dort matur am 7. März 1901.

In Königsberg Ostern 1901 bis Ostern 1902 stud. math et nat.

In Charlottenburg Ostern 1902 an der Technischen Hochschule als Bauingenieur immatrikuliert. Vorexamen Ostern 1904. Später in der Ingenieurpraxis.

In Berlin Herbst 1910 als stud. med. immatrikuliert. Physikum dort Juli 1912. Bei Beginn des Krieges verheiratet. Ein Jahr in der Front, drei Jahre in russischer Kriegsgefangenschaft. Nach vierjähriger Abwesenheit März 1918 durch Flucht nach Deutschland zurück. Sofort neu immatrikuliert, Sommersemester 1918 in Berlin, Staatsexamen dort beendet am 18. Januar 1919.